



Eugeniusz J. Kucharz, Aleksandra Rybicka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej związany z leczeniem antagonistami TNF- α

Inflammatory reconstruction immune syndrome associated with therapy with TNF- α inhibitors

STRESZCZENIE

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *inflammatory reconstruction immune syndrome*) jest nieprawidłową reakcją zapalno-odpornościową, która występuje po zmniejszeniu immunosupresji i powrocie reaktywności immunologicznej. Może być skierowany przeciwko obcym patogennym antygenom, może też być skierowany przeciwko autoantygenom. Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej może przebiegać w formie *unmasking* (ujawnienie zakażenia wcześniej nie nieznanego) lub *paradoxical* (reakcja na znane zakażenie u chorego, ale przebiegające odmiennie

od reakcji na ten patogen u osób z prawidłową odpornością). Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej najczęściej występuje u leczonych chorych zakażonych wirusem HIV, ale może się ujawnić u chorych leczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) po zaprzestaniu leczenia. Może stanowić przyczynę nietypowych objawów zakażeń, demielinizacji w układzie nerwowym lub objawów autoimmunizacji.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 65–70

Słowa kluczowe: zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej; leczenie antagonistami TNF- α ; demielinizacja

WSTĘP

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) to polska nazwa odpowiadająca nazwie angielskiej *inflammatory reconstruction immune syndrome*. Inną nazwą angielską określającą IRIS jest *immune recovery disease*, czyli choroba odnowy immunologicznej. Termin IRIS jest czasami pisany po angielsku jako *inflammatory reconstitution immune syndrome*.

W literaturze brakuje definicji IRIS obejmującej wszystkie aspekty tego stanu. Można przyjąć, że IRIS to zespół reakcji odpornościowo-zapalnych będących odpowiedzią na antygeny, najczęściej drobnoustrojów, występujący u osób po immunosupresji w okresie odnowy układu immunologicznego. W defini-

cji kluczowy jest fakt poprawy stanu odporności po okresie immunosupresji. Należy jednak dodać, że poimmunosupresyjna odnowa przebiega zwykle w sposób zaburzony. Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej jest reakcją nadmierną i prawdopodobnie chaotyczną w swoim mechanizmie. Co do ukierunkowania tej reakcji to najczęściej są to utajone lub oportunistyczne zakażenia, ale mogą to też być autoantygeny, jak ma to miejsce w chorobach autoimmunizacyjnych. Podsumowując, na IRIS składają się następujące elementy: ustępowanie lub złagodzenie immunosupresji i ujawnienie się reakcji odpowiedzi immunologicznej, która ma przebieg nieprawidłowy, zarówno pod względem mechanizmu, jak i nasilenia.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Eugeniusz J. Kucharz
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Reumatologii
i Immunologii Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

Pojęcie IRIS zrodziło się w związku z postępiami terapii zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [1]. W połowie lat 90. XX wieku wprowadzono bardzo skuteczne metody terapeutyczne powodujące zahamowanie replikacji HIV [2]. Całość tej strategii leczniczej określa się jako *highly active antiretroviral therapy* (HAART) [3]. Zastosowanie wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej łączy się jednak z występowaniem działań niepożądanych, w tym nieprawidłową odbudową i aktywnością układu immunologicznego, czyli IRIS. Tym samym IRIS, którego pierwsze opisy pojawiają się od 2000 roku, jest przede wszystkim wiązany z zakażeniem HIV i wysoko skuteczną terapią antyretrowirusową. Z czasem pojęcie IRIS rozszerzono na inne stany odnowy odporności po okresie immunosupresji. Do IRIS można też zaliczyć opisywany od wielu lat stan nasilenia chorób autoimmunologicznych i zakażeń po okresie ciąży, ujawniający się najczęściej po 4–6 tygodniach od porodu [4, 5]. Zjawisko to ma ścisły związek z odbudową odporności po okresie naturalnej immunosupresji, a raczej zwiększonej immunotolerancji związanej z ciążą i odmiennością antygenową płodu. Pojawiły się opisy IRIS związane z obniżeniem odporności wywołanym stosowaniem antagonistów czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) — leków tak szeroko stosowanych w reumatologii. Przedstawiona praca jest próbą podsumowania dotychczasowej wiedzy o IRIS związanym ze stosowaniem antagonistów TNF- α .

OBRAZ KLINICZNY

Stosunkowo dobrze opisano IRIS występujący u chorych zakażonych HIV w trakcie stosowania wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej. W 2003 roku ogłoszono jego kryteria, które w swojej pracy opisali Knysz i wsp. [1]. Do kryteriów klinicznych należą: nagły początek, objawy odbiegające od występujących w zakażeniach oportunistycznych, ścisły związek z rekonstrukcją immunologiczną i wykazanie czynnika patogennego. Do kryteriów immunologicznych należy: zwiększenie liczby limfocytów T CD4+, poprawa aktywności limfoproliferacyjnej i ewentualne wystąpienie reakcji skórnych na antygeny patogenne (np. test tuberkulinowy). Dodatkowo wymienione jest kryterium wirusologiczne — zahamowanie replikacji HIV. Nie określono, ile kryteriów musi być spełnione dla rozpoznania IRIS i dlatego

wymienione kryteria należy traktować bardziej jako wskazówki diagnostyczne. W praktyce klinicznej po kilku lub kilkunastu tygodniach stosowania wysoko skutecznej terapii antyretrowirusowej u około 30% chorych ujawniają się objawy mogące tylko w pewnym stopniu przypominać rozwój zakażenia oportunistycznego, o bardzo różnym nasileniu, od łagodnego do ciężkiego, a nawet śmiertelnego. Ich szczegółowy obraz kliniczny zależy od rodzaju zakażenia ujawnionego lub nasilonego przez poprawę odporności. Wyróżnia się klinicznie dwie odmiany IRIS: *unmasking*, czyli ujawniające zakażenie wcześniej nie nieznanne, to znaczy przebiegające w sposób utajony, i *paradoxical* wynikiły z reakcji na znane zakażenie u chorego, ale mający burzliwy, nadmierny i odmienny klinicznie przebieg od zakażenia określonym patogenem u osób z prawidłową odpornością. U chorych zakażonych HIV zakażeniem wywołującym IRIS są najczęściej gruźlica spowodowana *Mycobacterium tuberculosis* lub prątkami atypowymi, na przykład *Mycobacterium avium*, zakażenia cytomegalowirusem, wirusem opryszczki zwykłej, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem Epsteina i Barr, wirusem zapalenia wątroby typu C i B, a także pierwotniakami (toksoplazmoza, pneumocystodioza, mikrosporydioza) oraz grzybami (kryptokokoza, histoplazmoza). Symptomatologia IRIS jest w każdym wypadku odmienna i przypominająca w pełnym stopniu objawy zakażenia. Wspólne są różne nasilone objawy zapalenia [1].

ZAPALNY ZESPÓŁ REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ A LECZENIE ANTAGONISTAMI TNF- α

Niewiele ciągle wiadomo o IRIS związanym ze stosowaniem antagonistów TNF- α . Ukazało się zaledwie kilka opisów kazuistycznych i, z całym naciskiem, trzeba przyznać, że IRIS nie stanowi częstego i znaczącego problemu w reumatologii. Potwierdzają to doświadczenia wielu tysięcy chorych leczonych na świecie przez ponad dwie dekady.

Hachisu i wsp. [6] badali chorych bez zakażenia HIV z rozpoznąną gruźlicą. Wśród 188 pacjentów znaleźli tylko dwóch leczonych antagonistami TNF- α , u których rozpoznali IRIS. Należy podkreślić, że rozpoznanie IRIS to coś innego niż stwierdzenie reaktywacji latentnej gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . Ten problem jest stosunkowo dobrze znany i dostatecznie udokumentowany

w literaturze oraz ma swój wyraz w zaleceniach programu lekowego i innych rekomendacjach [7, 8]. Dodatkowo wykazali, że u chorych na IRIS częściej występują alergie pokarmowe. Rozpoznanie IRIS u wspomnianych chorych przedstawiono na podstawie początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie przeciwcukrzycze, które uległo zahamowaniu, a stan chorych się pogorszył i mogły wystąpić nowe objawy zakażenia gruźliczego. U wszystkich chorych przerwano terapię immunosupresyjną przed ujawnieniem się gruźlicy, a wcześniej nie było cech czynnej gruźlicy (możliwe „stare nieczynne ogniska w płucach”).

Podobne obserwacje zawarte są w kilku innych publikacjach. Są one najczęściej określone jako paradoksalny przebieg zaostrzenia lub ujawnienia gruźlicy u chorych otrzymujących antagonistów TNF- α [9–12].

Podsumowując pojedyncze opisy IRIS związane z reaktywacją gruźlicy, można przypuszczać, że są one obserwowane częściej niż opisywane w piśmiennictwie, a nie są rozpoznawane jako IRIS. Dość często uważa się, że jest to zmieniony przebieg reaktywacji gruźlicy u chorego leczonego antagonistami TNF- α . Co jest istotne, reaktywacja gruźlicy następuje w trakcie leczenia antagonistami TNF- α , natomiast IRIS ujawnia się po zaprzestaniu terapii tymi lekami. Możliwe jest też współistnienie obu sytuacji. Reaktywacja powoduje natychmiastowe przerwanie leczenia antagonistami TNF- α , a ujawniająca się po kilku tygodniach rekonstrukcja immunologiczna wywołuje IRIS. Nietypowy przebieg odnowionej gruźlicy u chorego uprzednio leczonego antagonistami TNF- α może świadczyć o IRIS.

Wright i wsp. [13] opisali przypadek histoplazmocytozy u pacjenta leczonego infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna. Po przerwaniu podawania infliksymabu i potwierdzeniu zakażenia *Histoplasma capsulatum*, mimo intensywnego leczenia przeciwcukrzyczego, obserwowano paradoksalne pogorszenie. Uznając, że jest to IRIS, zdecydowano się na ponowne podanie infliksymabu, uzyskując poprawę. Dalej leczenie kontynuowano, podając doustnie itraconazol i stosując infliksymab. Wcześniej ukazało się zestawienie 98 chorych leczonych antagonistami TNF- α , u których ujawniło się zakażenie *Histoplasma capsulatum*. Analizując retrospektywnie tę grupę, należy wskazać, że u 3 chorych leczenie było skuteczne przy kontynuacji stosowania antagonistów TNF- α [14].

Wspomnieć należy o opisie przypadku autorstwa Quintas i wsp. [15]. Dotyczy on chorego leczonego z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna adalimumabem i metotreksatem, u którego po zaprzestaniu tej terapii ujawnił się ropień mózgu. Nie ustalono etiologii ropnia. Początkowe leczenie nie przynosiło poprawy i w 10 dni stwierdzono pogorszenie obserwowane w badaniach obrazowych. Przypisano je IRIS. Nie zdecydowano się na podanie glikokortykosteroidów i kontynuowano leczenie o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego, uzyskując poprawę. Dalsze losy chorego nie są opisane. Ze stosowaniem adalimumabu łączy się też opis IRIS związanego z kryptokokozą [16].

PATOGENEZA

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej jest zespołem heterogennym. Wynika to z faktu, że różne rodzaje immunosupresji oddziałują na inne etapy złożonej odpowiedzi odpornościowej. Najlepiej poznane to jest u chorych zakażonych HIV. Leki oddziałujące na TNF- α zmniejszają działanie tej cytokiny prozapalnej. Wtórnie to hamuje różne etapy złożonego procesu zapalnego i odpornościowego. Metotreksat w dużych dawkach (stosunkowo rzadko stosowanych w reumatologii) działa antyproliferacyjnie, hamując syntezę kwasów nukleinowych. W mniejszych dawkach działa przeciwzapalnie, prawdopodobnie oddziałując na przemiany adenozyliny. Podobnie działa leflunomid, szczególnie wpływając hamująco na aktywowane limfocyty. Inne niż antagoniści TNF- α leki biologiczne działają na różne etapy odpowiedzi odpornościowo-zapalnej.

W tej sytuacji można przyjąć, że mechanizm IRIS u chorych leczonych TNF- α jest w części odmienny od zespołu obserwowanego u zakażonych HIV. Istotne jest przede wszystkim, że antagoniści TNF- α znacznie słabiej hamują odporność niż wymieniony wirus. Dlatego zaprzestanie leczenia antagonistami TNF- α bardzo rzadko prowadzi do IRIS. Ze względu na złożony mechanizm oddziaływania TNF- α na procesy odpornościowe trudno jest obecnie określić patomechanizm IRIS wynikły ze zniesienia tej blokady, czyli zaprzestania leczenia antagonistami TNF- α .

LECZENIE

Zasady leczenia IRIS nie są ustalone. Można przyjąć, że są one różne w zależności

od przyczyny immunosupresji i rodzaju zakażenia, a także nasilenia zespołu.

Najczęściej zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów przy utrzymaniu terapii skierowanej przeciwko bakteriom, grzybom lub wirusom. Tym samym hamuje się nadmierną, paradoksalną reakcję zapalną, która najbardziej zagraża choremu. Opisano ponowne włączenie leczenia antagonistami TNF- α , a nawet stosowanie antagonistów TNF- α *de novo* w zespołach IRIS wywoływanych zastosowaniem innej immunosupresji [17, 18]. Dotychczas jednak nie ustalono zasad leczenia IRIS i w każdym przypadku terapia jest indywidualizowana.

Należy podkreślić, że IRIS trzeba odróżnić od reakcji Jarischa i Herxheimera, znanej od dawna, szczególnie w dermatologii. Reakcja Jarischa i Herxheimera jest odpowiedzią organizmu na toksyny uwalniane z dużej liczby bakterii po wdrożeniu skutecznego leczenia bakteriobójczego.

HIPOTEZY DOTYCZĄCE ZWIĄZKU TNF- α Z ZAPALNYM ZESPOŁEM REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ

Czytając ciągle nieliczne i niejednoznaczne opisy IRIS związanego z terapią antagonistami TNF- α , nasuwa się przypuszczenie, że reakcja odpornościowa uwolniona przez osłabienie immunosupresji nie musi być tylko skierowana przeciwko mikroorganizmowi. Również procesy autoimmunologiczne zahamowane przez immunosupresję mogą się ujawnić lub nasilić. Być może tym można tłumaczyć wystąpienie przeciwciał przeciwwądrowych u niektórych chorych leczonych antagonistami TNF- α . Jest to zjawisko stosunkowo dobrze opisane, a stwierdzenie przeciwciał jest wskazaniem do zmiany leku biologicznego [19]. Mechanizm tego zjawiska i jego znaczenie kliniczne nie są znane.

Nie można wykluczyć związku IRIS z rzadkim występowaniem demielinizacji u chorych otrzymujących leki przeciwko TNF- α [20]. Opisywano zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe choroby demielinizacyjne [21–25]. Ośrodkowe demielinizacje występują rzadziej niż 0,1/100 pacjentolat, a obwodowe są jeszcze rzadsze [26–28]. W świetle wiedzy o IRIS można przyjąć hipotezę, że demielinizacja jest

formą IRIS związaną z nieujawnionym wcześniej procesem autoimmunologicznym. Obraz kliniczny zmian demielinizacyjnych może być bardzo różny. Często są one bezobjawowe i są wykrywane w kolejnym badaniu obrazowym głowy przy porównaniu z wynikami wcześniejszych badań. Opisano zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego i inne objawy wynikające z demielinizacji [20]. Wspomnieć należy o innych niezwiązanych z demielinizacją zmianach zapalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, niemających charakteru zakażenia, a występujących po zastosowaniu antagonistów TNF- α i prawdopodobnie będących reakcją IRIS skierowaną przeciwko autoantygenom. Należą do nich niektóre postacie zapalenia opon mózgowych i zapalenia naczyń ośrodkowego układu nerwowego [29, 30].

Zmiana leku biologicznego na lek o innym mechanizmie, a tym samym inaczej blokującym odpowiedź immunologiczną, jest najczęściej korzystna [31]. Jedyne obecne zalecenia to unikanie leków hamujących TNF- α u chorych z wywiadem demielinizacji i utrzymywanie zaprzestania leczenia tymi lekami u chorych, u których stwierdzono cechy choroby demielinizacyjnej. Nie jest to w pełni zgodne z koncepcją IRIS jako przyczyną demielinizacji, ale brak jest badań w tym zakresie [32].

PODSUMOWANIE

Ciągle bardzo niewiele wiemy o IRIS związanym z przerwaniem terapii skierowanej przeciwko TNF- α . Nie jest to też znaczący ilościowo problem. Można przyjąć, że jeżeli nawet się pojawi, to bywa nierozpoznany i przyjęty jako nietypowy przebieg zakażenia lub nietypowe inne powikłanie. Dotychczasowe publikacje, prawie wyłącznie opisy kazuistyczne, są najczęściej nieprecyzyjne. Wynika to z faktu, że w reumatologii i innych specjalnościach stosujących antagonistów TNF- α nie mamy do czynienia z tak znaczną odnową układu odpornościowego, jak na to miejsce w leczeniu chorych zakażonych HIV. Mimo to trzeba przyjąć, że wiedza o IRIS może być przydatna reumatologom, a przedstawiona analiza jest jedną z pierwszych polskich prac reumatologicznych na ten temat.

ABSTRACT

Inflammatory reconstruction immune syndrome (IRIS) is atypical inflammatory and immune reaction developing after reduction of immunosuppression and reactivation of immunity. IRIS can be directed against foreign pathogenic antigens or against autoantigens. IRIS is classified into unmasking form (revealing previously unknown infection) or paradoxical form (reaction to previously recognized infection but course of infection is different from those

seen in healthy subjects). IRIS develops commonly in patients infected with HIV, and was reported in patients receiving THF- α inhibitors, and occurred after cessation of medication. IRIS may be a cause of atypical course of infection, demyelination within the nervous system or development of symptoms of autoimmunity.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 2: 65–70

Key words: inflammatory reconstruction immune syndrome; medication with TNF- α inhibitors; demyelination

1. Knysz B, Rogowska-Szadkowska D, Gąsiorowski J, et al. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Post Hig Med Dośw.* 2005; 59: 108–197.
2. Behrens G, Knuth C, Schedel I, et al. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998; 351(9108): 1057–8; author reply 1058, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)79022-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79022-X), indexed in Pubmed: [9546531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546531/).
3. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, et al. Immune reconstitution syndromes in human immuno-deficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology.* 2000; 202(2): 186–193, doi: [10.1016/S0171-2985\(00\)80065-0](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(00)80065-0), indexed in Pubmed: [10993293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10993293/).
4. Kucharz EJ, Hamouda H. Zespół poporodowych zaburzeń czynności tarczycy. *Pol Arch Med Wewn.* 1997; 98: 466–469.
5. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(9): 1192–1199, doi: [10.1086/522182](https://doi.org/10.1086/522182), indexed in Pubmed: [17918082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918082/).
6. Hachisu Y, Koga Y, Kasama S, et al. Treatment with Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors, History of Allergy, and Hypercalcemia Are Risk Factors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Negative Pulmonary Tuberculosis Patients. *J Clin Med.* 2019; 9(1), doi: [10.3390/jcm9010096](https://doi.org/10.3390/jcm9010096), indexed in Pubmed: [31905985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31905985/).
7. Kucharz EJ, Korzeniewska-Koseła M, Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . *Reumatologia.* 2008; 46: 51–54.
8. Korzeniewska-Koseła M. Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów. *Reumatologia.* 2010; 48: 4–13.
9. Dussouillez G, Zayet S, Kone D, et al. Abcès tuberculeux hépatique, anti-TNF et syndrome de reconstitution immunitaire. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2020; 50(1): 90–91, doi: [10.1016/j.medmal.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.08.001).
10. Rivoisy C, Amrouche L, Carcelain G, et al. Paradoxical exacerbation of tuberculosis after TNF α antagonist discontinuation: beware of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Joint Bone Spine.* 2011; 78(3): 312–315, doi: [10.1016/j.jbspin.2011.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.01.003), indexed in Pubmed: [21334948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334948/).
11. Carvalho ACC, De Iaco G, Saleri N, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(6): 893–895, doi: [10.1086/500459](https://doi.org/10.1086/500459), indexed in Pubmed: [16477577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16477577/).
12. Santin M, Eschric C, Majòs C, et al. Tumor necrosis factor antagonists for paradoxical inflammatory reactions in the central nervous system tuberculosis: Case report and review. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(43): e22626, doi: [10.1097/MD.00000000000022626](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022626), indexed in Pubmed: [33120751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120751/).
13. Wright T, Coruh B, Fredricks D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with disseminated histoplasmosis and TNF-alpha inhibition. *Med Mycol Case Rep.* 2019; 23: 62–64, doi: [10.1016/j.mmcr.2018.12.008](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.12.008), indexed in Pubmed: [30662827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30662827/).
14. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(3): 409–417, doi: [10.1093/cid/civ299](https://doi.org/10.1093/cid/civ299), indexed in Pubmed: [25870331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870331/).
15. Quintas S, Sánchez P, López M, et al. Neuroradiological worsening of brain abscess after adalimumab and methotrexate withdrawal: Do not forget Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Clin Neurosci.* 2019; 62: 240–242, doi: [10.1016/j.jocn.2018.12.018](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.12.018), indexed in Pubmed: [30611629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611629/).
16. Cadena J, Thompson GR, Ho TT, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64(3): 327–330, doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.019](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.019), indexed in Pubmed: [19501793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501793/).
17. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum.* 2001; 44(9): 1977–1983, doi: [10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6), indexed in Pubmed: [11592357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592357/).
18. Scemla A, Gerber S, Duquesne A, et al. Dramatic improvement of severe cryptococcosis-induced immune reconstitution syndrome with adalimumab in a renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2015; 15(2): 560–564, doi: [10.1111/ajt.13002](https://doi.org/10.1111/ajt.13002), indexed in Pubmed: [25611999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611999/).
19. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(11): 1255–1271, doi:

Piśmiennictwo

- [10.1080/14740338.2017.1372421](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372421), indexed in Pubmed: 28854831.
20. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(12): 2862–2869, doi: [10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2862::aid-art474>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2862::aid-art474>3.0.co;2-w), indexed in Pubmed: 11762947.
 21. Alsheklee A, Basiri K, Miles JD, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve.* 2010; 41(5): 723–727, doi: [10.1002/mus.21584](https://doi.org/10.1002/mus.21584), indexed in Pubmed: 20405504.
 22. Karantali E, Katsikaki G, Chatzikonstantinou S, et al. Infliximab induced chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case report. *Hippokratia.* 2019; 23(4): 179–180, indexed in Pubmed: 32742170.
 23. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, et al. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27(5): 406–413, doi: [10.3109/09546634.2015.1136385](https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1136385), indexed in Pubmed: 26837667.
 24. Komandur A, MacIntosh P, Moss H. Acute Inflammatory Optic Neuritis Associated with a Self-Taper of Oral Prednisone in a Patient Taking Adalimumab. *Neuroophthalmology.* 2020; 44(3): 186–189, doi: [10.1080/01658107.2019.1566386](https://doi.org/10.1080/01658107.2019.1566386), indexed in Pubmed: 32395171.
 25. Seror R, Richez C, Sordet C, et al. Club Rhumatismes et Inflammation Section of the SFR. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(5): 868–874, doi: [10.1093/rheumatology/kes375](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes375), indexed in Pubmed: 23287362.
 26. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004; 126(1): 19–31, doi: [10.1053/j.gastro.2003.10.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.047), indexed in Pubmed: 14699483.
 27. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2017; 47(2): 219–228, doi: [10.1111/apt.14420](https://doi.org/10.1111/apt.14420).
 28. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(9): 1691–1693, doi: [10.1136/ard.2009.111500](https://doi.org/10.1136/ard.2009.111500), indexed in Pubmed: 19628820.
 29. Kunchok A, Aksamit AJ, Davis JM, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol.* 2020; 77(8): 937–946, doi: [10.1001/jamaneurol.2020.1162](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1162), indexed in Pubmed: 32421186.
 30. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(12): 71, doi: [10.1007/s11926-015-0545-9](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0545-9), indexed in Pubmed: 26503355.
 31. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(10): 1285–1299, doi: [10.1002/acr.24025](https://doi.org/10.1002/acr.24025), indexed in Pubmed: 31436026.
 32. Kucharz EJ, Kotulska-Kucharz A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors and demyelinating disease: what is behind it? *Reumatologia.* 2021; 59(2): 65–67, doi: [10.5114/reum.2021.105438](https://doi.org/10.5114/reum.2021.105438), indexed in Pubmed: 33976458.